

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938
—

THÈSE

N°
719

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques-Marie DESOULIÈRES

Né le 17 Août 1912, à POITIERS (Vienne)

ÉTUDE COMPARÉE
DE QUELQUES SUBSTANCES
HYPOTENSIVES PRÉSENTES
DANS L'ORGANISME

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1938

ANNÉE 1938

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques-Marie DESOULIÈRES

Né le 17 Août 1912, à POITIERS (Vienne)

ÉTUDE COMPARÉE DE QUELQUES SUBSTANCES HYPOTENSIVES PRÉSENTES DANS L'ORGANISME

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1938

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE.
 CLERC.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 MARION.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIERS.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 N.....
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD Henri. Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FUNCK-
 BRENTANO ... Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL ... Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.



MM.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{re} J.) . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD (L.) . Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR
 VALLERY-
 RADOT
 SEZARY

Clinique médicale.

MM.
 BASSET
 BROCC
 CADENAT ...
 GATELLIER ..
 MOURE
 QUENU
 VELTER

Clinique chirurgicale

ECALLE
 METZGER

Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLET-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

*Faible témoignage de mon affection et
de ma reconnaissance.*

A MON FRERE

A MA SŒUR

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

*Avec l'expression de notre très vive
gratitude pour le très grand honneur
qu'il a bien voulu nous faire en accep-
tant la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE
DE POITIERS

*Qu'ils veuillent bien trouver ici l'ex-
pression de toute notre reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur FUMEAU

**Professeur d'Anatomie pathologique à l'Ecole de Médecine
de Poitiers**

*Qu'il nous permette de lui offrir
l'expression de notre reconnaissance et
de notre bien respectueuse affection.*

A Monsieur le Docteur FOUCAULT

**Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine de Poitiers**

A Monsieur le Professeur VIALARD

**Ancien Professeur à l'Ecole de Service de Santé
de la Marine
Médecin Chef de l'Hôpital Civil de Rochefort**

*En reconnaissance des conseils et des
encouragements qu'il nous a si généreu-
sement prodigués et de toutes les bontés
dont il nous a toujours entouré.*

INTRODUCTION

En marge de l'évolution de l'endocrinologie, il s'est fait un cheminement lent mais progressif d'idées, formant aujourd'hui un édifice imposant. Un nombre considérable de faits nous montrent en effet que tous les tissus, et non seulement les glandes à sécrétion interne, sont capables de former des substances ayant une action pharmacodynamique. Il ne s'agit pas à proprement parler d'hormones puisque ce terme est réservé aux produits de sécrétion des glandes endocrines, mais de substances actives dont certaines jouent un rôle important soit dans des conditions physiologiques, soit dans les cas pathologiques.

Si l'on se base sur les résultats obtenus par les extraits de tissus, on trouve l'existence d'un nombre considérable de substances possédant une action pharmacodynamique. Parmi ces actions, la plus répandue est le pouvoir hypotenseur. Celui-ci paraît banal au point qu'on peut se demander à juste titre si les substances extraites des tissus par un procédé chimique peuvent diffuser à partir d'un tissu vivant au sein même de l'organisme. Pour la plupart d'entre les agents hypotenseurs, on peut admettre que la diffusion ne peut avoir lieu que dans les conditions patho-

logiques d'attrition tissulaire, d'autolyse, de nécrose, etc.

Il existe cependant quelques substances pour lesquelles aujourd'hui le doute n'est plus permis, leur libération dans les tissus constitue un processus normal et continu, intervenant dans de nombreux phénomènes importants.

Une étude de quelques substances hypotensives des tissus peut se faire de plusieurs points de vue : le point de vue de la pharmacologie, celui de la chimie, celui de la physiologie et enfin le point de vue de la pathologie et de la thérapeutique. Nous nous placerons avant tout de ce dernier point de vue pour examiner l'intervention de ces substances dans la pathogénie et dans la thérapeutique des maladies. Nous n'insisterons sur les notions physiologiques, pharmacologiques et chimiques que dans la mesure où elles peuvent être utiles pour le médecin.

L'étude des substances actives tissulaires est poursuivie actuellement en France et à l'étranger par de nombreux auteurs. Les travaux de Loeper et de ses élèves nous ont éclairé sur la nature de ces substances et sur leur rôle pathologique. Ceux de Fiessinger, de Villaret, de Duval et Binet, etc., sont orientés avant tout vers leur utilisation en thérapeutique.

En raison du nombre et de l'importance des travaux en cours, il ne peut s'agir, bien entendu, de donner une opinion définitive sur les problèmes qui sont soulevés dans ce travail. Cependant, il nous a semblé que malgré le caractère nécessairement provisoire de nos

conclusions, elles permettent d'ores et déjà d'affirmer l'importance du problème.

★★

Nous avons adopté pour notre travail le plan suivant :

- 1° Historique.
- 2° La choline et ses dérivés.
- 3° L'histamine.
- 4° L'adénosine.
- 5° Les peptones et les polypeptides.
- 6° Substances mal définies.
- 7° Rôle physiologique.
- 8° Intervention dans les processus pathologiques.
- 9° Principes de leur utilisation thérapeutique.

I

HISTORIQUE

A la fin du siècle dernier, lorsqu'on étudia l'action de divers extraits tissulaires sur la tension artérielle, l'on s'aperçut que cette action variait selon le tissu envisagé. En réalité, il n'y a que deux organes qui contiennent un principe hypertenseur : l'hypophyse et la capsule surrénale. Tous les autres organes donnent des extraits dont l'effet est nettement hypotenseur et vasodilatateur.

Ces constatations effectuées par une série d'auteurs dont il convient de mentionner Sharpey-Schafer, Abelous, Langlois, etc., constituent le point de départ du sujet qui nous occupe dans ce travail. Pendant plusieurs années on resta dans l'incertitude concernant la nature des substances vasodilatatrices caractérisées dans les tissus. Cette incertitude contraste avec la facilité avec laquelle on a identifié l'agent hypertenseur des capsules surrénales (adrénaline) et celui de l'hypophyse (hormone post-hypophysaire).

On pensait tout d'abord que le principe hypotenseur des tissus était une substance du groupe de la peptone. On venait en effet de découvrir que cette der-

nière substance possédait une action hypotensive très marquée. Nous verrons plus loin qu'une telle hypothèse ne devait pas se vérifier.

En 1909, Popielski fit une étude générale de ces corps et conclut à leur identité pour tous les tissus; il leur donna le nom de vasodilatines, sans pouvoir préciser leur nature chimique.

C'est l'année suivante, en 1910, que Barger et Dale, puis Dale et Laidlaw ont constaté que les propriétés de cette vasodilatine hypothétique se superposaient assez exactement à celles de l'histamine. Cette amine venait d'être isolée dans l'organisme par Barger et Dale et pouvait dès lors être considérée comme un constituant tissulaire.

Nous verrons par la suite que l'histamine est considérée aujourd'hui encore comme l'une des principales substances hypotensives existantes dans l'organisme, mais elle ne les résume pas toutes.

Dès 1910, Gautrelet a émis l'hypothèse que la choline présente dans les tissus pouvait jouer un rôle physiologique. Etant donné le faible pouvoir hypotenseur et vasodilatateur de la choline, cette hypothèse ne fut pas acceptée. Quelques années plus tard Reid Hunt, puis Dale ont constaté qu'un ester de la choline, l'acétylcholine possédait une action hypotensive dix-mille fois supérieure à celle de la choline. Etant donné que l'acétylcholine existe également dans l'organisme, il était logique de supposer que c'est elle qui intervient dans les processus physiologiques.

La découverte d'une troisième substance hypoten-

sive, faisant partie constituante des tissus l'adénosine, est de date plus récente. C'est en 1929 que Drury et Szentgyörgyi ont constaté la présence de ce corps dans les tissus.

En dehors de ces trois corps dont la constitution chimique est connue, il existe un grand nombre d'agents hypotenseurs décrits dans les extraits organiques mais dont la composition chimique reste encore aujourd'hui ignorée. Nous ne pouvons, dans le cadre de cette brève revue historique insister sur ces corps; nous y reviendrons plus loin.

Citons encore, pour terminer les noms des auteurs qui se sont attachés à démontrer l'intervention de ces substances présentes dans l'organisme au cours de nombreux processus tant normaux que pathologiques : c'est avant tout Dale et son école, c'est Thomas Lewis, Krogh et en France, Roussy, Loeper et Fiessinger.

II

LA CHOLINE ET SES DERIVES

Nous commençons par ces substances dont le rôle physiologique est le mieux démontré. Leur intervention dans la pathologie est, par contre, assez peu connue.

Les travaux de Loewi ont montré en 1924 que l'excitation du pneumogastrique cardiaque libère dans le sang une substance qui sur un autre cœur est capable de reproduire les effets de l'excitation nerveuse. C'est cette constatation qui a donné naissance à la théorie neuro-humorale, aujourd'hui universellement admise. Nous n'insistons pas sur les controverses qui ont suivi la découverte de Loewi. Sachons seulement qu'aujourd'hui on admet que l'excitation du pneumogastrique et d'une façon générale de tous les nerfs parasympathiques met en liberté une substance hypotensive et vasodilatatrice, identique à l'acétylcholine.

Le rôle physiologique de l'acétylcholine et peut-être d'autres dérivés de la choline est donc de transmettre l'excitation nerveuse aux organes innervés ? Dans ce cas, l'acétylcholine ne semble pas pouvoir arriver dans le torrent circulatoire car elle est rapi-

dement détruite par une diastase spécifique, la cholinestérase.

Dans ces conditions, le rôle normal de l'acétylcholine est d'exercer un rôle purement local et elle ne doit jamais arriver dans la circulation générale où elle déterminerait rapidement une hypotension grave avec bradycardie, vasodilatation généralisée, etc. Jendrasik a émis récemment l'hypothèse que dans certains cas pathologiques voisins de ce qu'on appelle la vagotonie, il y aurait une insuffisance du pouvoir cholinestérique des tissus. De cette façon, l'acétylcholine formée lors des impulsions nerveuses cardiaques, respiratoires, intestinales, etc., ne se détruit pas et arrive à être dans le sang à une assez forte concentration pour donner lieu à des phénomènes pathologiques. Tout récemment, deux auteurs russes Alpern et Izomaya ont réussi à doser l'acétylcholine dans le sang des malades et y ont trouvé un taux anormalement élevé dans certains cas, comme les ulcères gastriques.

On pense également aujourd'hui que l'acétylcholine est mise en liberté dans le système nerveux central au cours des processus nerveux variés. On peut en effet mettre en évidence cette substance dans le liquide céphalo-rachidien. Il n'existe pas, pour l'instant de travaux systématiques sur la teneur en acétylcholine du liquide céphalo-rachidien au cours des diverses maladies. Il est logique de supposer que les cas où l'atropine exerce une action thérapeutique favorable, comme par exemple le parkinsonisme, il y a une surproduction d'acétylcholine par les centres nerveux. Mais

ceci est une hypothèse et rien ne permet de l'affirmer aujourd'hui.

L'ésérine exerce une action stimulante sur les effets de l'acétylcholine. On sait aujourd'hui que cette action est due à ce que l'ésérine inhibe la cholinestérase et empêche ainsi la destruction de l'acétylcholine.

Quant à la choline elle-même, on sait peu de choses sur son rôle. Elle existe à des taux très supérieurs à celui de l'acétylcholine, car elle est stable. Récemment, Went a supposé que la choline intervient dans le déclenchement du choc anaphylactique.

III

L'HISTAMINE

Contrairement aux substances envisagées dans le chapitre précédent, l'histamine semble être avant tout un agent hypotenseur et vasodilatateur pathologique. Il est encore douteux que l'histamine ait un rôle physiologique; tout semble indiquer, au contraire, qu'elle n'est mise en liberté qu'au cours des processus morbides tels que le choc anaphylactique, certains états toxiques intestinaux, etc.

L'histamine dérive d'un acide aminé répandu dans tous les tissus de l'organisme, l'histidine. La transformation de l'histidine en histamine peut s'effectuer avant tout sous l'influence des microbes intestinaux (Berthelot et Bertrand). On a montré en outre que les rayons ultra-violets sont capables de déterminer cette transformation. D'un autre côté, Loeper a montré qu'il existe une histamine d'origine alimentaire et que certains aliments sont plus histaminogénétiques que d'autres.

Quelle que soit son origine, l'histamine existe dans de nombreux tissus de l'organisme, mais à des taux variables. D'après Gaddum, le poumon, le foie, l'in-

testin et la peau sont parmi les plus riches. L'existence de cette amine dans le sang a été prouvée par de nombreux travaux (Barsoum et Gaddum; Loeper, Lesure et Thomas; Ungar, Parrot et Pocoulé; Fiesinger et Gajdos, etc.). On n'est cependant pas d'accord sur le taux normal de l'histaminémie : pour les uns, il est de l'ordre de quelques centièmes de milligr. par litre, pour d'autres, il est cent fois plus élevé.

On est néanmoins d'accord sur le fait que ce taux subit une augmentation notable dans les maladies allergiques telles que l'asthme, l'urticaire, etc. L'histamine sanguine est également augmentée dans la leucémie myéloïde, dans les polyglobulies et dans les cardiopathies avec décompensation (Cerqua).

La question de l'histaminémie n'est cependant pas encore au point car les travaux effectués jusqu'ici ne tenaient pas compte de la répartition de l'histamine entre le plasma et les éléments figurés. Un travail récent de Code sera sans doute le point de départ d'une révision de cette question. Cet auteur a montré que toute l'histamine sanguine normale est contenue dans les globules blancs granuleux. Les mononucléaires, ainsi que les globules rouges semblent en être dépourvus. Le plasma lui-même est exempt d'histamine dans les conditions normales. Lorsqu'on prélève le sang, l'histamine des leucocytes diffuse rapidement et au bout de quelques heures sa répartition est égale dans tous les constituants du sang. Ce fait explique les divergences entre les différents auteurs qui ont étudié l'histaminémie. Il permet de supposer

également qu'à l'état normal il n'existe pas d'histamine active dans le sang, puisque l'histamine enfermée dans les globules blancs ne peut exercer une action sur les organes.

L'histamine active, libre, plasmatique n'apparaît dans le sang que dans certains cas pathologiques définis. Ces cas sont essentiellement de trois ordres : surproduction d'histamine dans l'intestin à la suite d'une pullulation des microbes, mise en liberté massive d'histamine au cours de l'anaphylaxie et les états allergiques et enfin production d'histamine au cours des attritions tissulaires importants.

L'origine histaminique de certaines intoxications intestinales a été particulièrement étudiée par Loeper et ses collaborateurs. Quant au choc anaphylactique, les travaux de Dale ont montré que ses manifestations sont imputables à une libération massive d'histamine lors de l'injection déclenchante.

Dans les cas cliniques où l'on suppose un état anaphylactique ou allergique, tels que l'asthme, l'urticaire, etc., on admet également une mise en liberté d'histamine. Le cas de l'asthme a été étudié par Joltrain et celui de l'urticaire par Jacquelin. Th. Lewis a déjà montré que l'injection intradermique d'histamine détermine un élément cutané exactement semblable à une pauple urticarienne. Fiessinger a montré en outre l'augmentation de l'histaminémie dans l'urticaire. Nous verrons en outre que des arguments thérapeutiques militent également en faveur de l'origine histaminique de l'urticaire.

Les attritions tissulaires, produites par les traumatismes, les brûlures ou même l'ischémie, déterminée par une oblitération artérielle semblent pouvoir mettre en liberté de l'histamine. C'est ce qui expliquerait le choc traumatique, les accidents toxiques des brûlures, les troubles généraux observés au cours des embolies et les infarctus, etc.

IV

L'ADENOSINE

On sait que la dégradation des nucléoprotéides dans l'organisme donne naissance à une série de corps qui sont successivement l'acide nucléique, les nucléotides et les nucléosides. L'adénosine est l'une de ces nucléosides et résulte de la combinaison d'une base purique, l'adénine avec un pentose.

L'adénosine et ses dérivés, c'est-à-dire l'acide adénylique et les phosphates correspondants se trouvent dans le sang et dans de nombreux tissus. Les organes les plus riches semblent être le muscle strié, le cœur, le foie et le rein. L'adénosine sanguine semble être contenue avant tout dans les éléments figurés.

Il existe relativement peu de faits expérimentaux concernant un rôle physiologique et pathologique possible de l'adénosine. Bennet et Drury ont constaté que cette substance peut se libérer sous l'influence de la chaleur, en même temps que l'histamine. '

Etant donné la richesse du muscle strié en adénosine, on a émis l'hypothèse, encore incomplètement contrôlée, que cette substance peut être libérée dans le muscle, soit au cours du travail, soit au cours des traumatismes.

Zipf, puis Rigler ont montré que le muscle laisse diffuser une substance semblable à l'adénosine au cours de son travail. Étant donné les propriétés vasodilatatrices de ce corps, les auteurs ont pensé que la vasodilatation qui accompagne la contraction musculaire est due à l'adénosine.

Ces auteurs supposent également que les traumatismes musculaires mettent en liberté de l'adénosine et c'est elle alors qui serait responsable du choc traumatique.

Nous n'avons trouvé dans la littérature aucun travail clinique concernant le rôle pathogène possible de l'adénosine dans les maladies.

V

LES PEPTONES ET LES POLYPEPTIDES

On sait que la digestion des matières protéiques aboutit d'abord aux peptones, puis aux polypeptides pour former enfin les acides aminés qui traversent la paroi intestinale. Dans les conditions normales, il n'y a peut-être pas de peptones dans l'organisme, puisque ces corps ne sont pas assimilables. Par contre, les humeurs de l'organisme contiennent des polypeptides.

On sait depuis le début du siècle que l'injection intraveineuse de peptone détermine une hypotension considérable, s'accompagnant de tout un cortège de manifestations de choc. La particularité de l'hypotension peptonique est de donner lieu à une sorte d'immunisation transitoire. Une première injection hypotensive laisse derrière elle une phase réfractaire durant plusieurs jours pendant laquelle la peptone ne provoque plus de phénomènes hypotensifs.

Nombreux auteurs, dont Hanke et Kœsler, pensèrent que l'action hypotensive de la peptone est due à la présence de l'histamine. Il ne semble pas qu'une telle opinion puisse se soutenir, en raison même du

caractère particulier de l'hypotension peptonique. Selon Clark, il y aurait toujours des traces d'histamine dans les peptones courantes, mais elles ne suffisent pas pour expliquer les phénomènes.

Les récents travaux de Feldberg et O'Connor ont montré le mécanisme du choc peptonique. L'injection de peptone aurait le pouvoir de libérer de l'histamine dans les tissus et c'est cette histamine qui serait responsable de l'hypotension. Pendant la phase réfractaire les peptones ne possèdent plus cette action sur la libération d'histamine.

Les polypeptides ont une action hypotensive semblable à celle des peptones. Etant donné que les polypeptides sont des constituants de l'organisme, ils peuvent donc jouer un rôle physiologique ou pathologique.

Pendant plusieurs années, les polypeptides n'ont été étudiés que dans leur relation avec l'insuffisance hépatique. Plus récemment, P. Duval et Binet ont incriminé leur intervention dans les accidents post-opératoires et post-traumatiques. Selon ces auteurs, les attritions tissulaires, opératoires ou traumatiques, mettent en circulation des polypeptides. Ces derniers peuvent donner lieu à des états de choc et même aux lésions pulmonaires fréquemment observées à la suite des interventions abdominales.

Peptones et polypeptides sont des corps dont la dé-

finition chimique est relative. Un polypeptide résulte de l'assemblage de plusieurs acides aminés, mais on ne peut savoir avec certitude ni la nature de ces acides aminés ni leur mode de liaison. Ils peuvent également contenir des impuretés.

VI

SUBSTANCES MAL DEFINIES

Si les corps étudiés au chapitre précédent sont à peu près connus au point de vue chimique, ceux que nous allons étudier maintenant ne peuvent être caractérisés que par leur action hypotensive.

Ces substances ont été décrites en nombre extrêmement considérable et nous ne pouvons guère que les énumérer ici. Rien n'est moins prouvé d'ailleurs que l'existence autonome de ces agents hypotenseurs tissulaires. Pour la plus grande partie d'entre eux, on peut supposer qu'ils ne constituent que des artifices chimiques d'extraction. D'autres cependant paraissent bien préexister dans les tissus et les humeurs à toute intervention chimique.

Nous allons étudier ces substances en les divisant en deux catégories : les substances n'existant qu'en un ou un petit nombre de tissus ou d'humeurs et celles qui semblent pouvoir être décelées à peu près partout.

Parmi les substances à action locale, nous allons commencer par celles qui ne se trouvent que dans le

sang. On en a décrit deux principales que l'on appelle, à la suite de Freund, la substance à formation précoce (*Frühgift*) et la substance à formation tardive (*Spätgift*). Selon l'auteur et selon Zipf qui a beaucoup étudié ces substances, elles se forment par la coagulation du sang et n'existent pas dans le sang circulant. Une autre substance hypotensive présente dans le plasma et le sérum a été récemment étudiée par Werle.

La vésiglandine de von Euler est une substance hypotensive extraite des *vésicules séminales*, de la *prostate* et existerait également dans le *sperme*.

Les *ganglions lymphatiques* contiennent une substance isolée par Marfori et de Nito sous le nom de lymphogangline. Ce corps fortement hypotenseur interviendrait selon les auteurs, dans nombre de processus organiques.

La substance extraite par Major et Weber du *cerveau* et du *foie* serait également hypotenseur, mais elle ne semble pas exister dans les tissus vivants.

La *muqueuse intestinale* contiendrait, d'après Euler et Gaddum, une substance hypotensive différente de toutes celles actuellement connues. Ce corps, appelé substance P existerait, d'après les auteurs, indépendamment de toute manipulation chimique.

Les *glandes salivaires* et la salive contiennent un corps hypotenseur distinct, décrit par Feldberg et Guimaraes.

L'organe qui semble le plus riche en agents hypotenseurs est le *pancréas*. En France, Gley et Kisthinos ont extrait de cette glande une substance appelée

angioxyl. Selon Gaddum, le principe actif de cet extrait serait l'adénosine.

Santenoise a extrait d'autre part du pancréas la vagotonine qui serait une hormone stimulant tout le système vagal et exerçant ainsi une action hypotensive lente et durable.

★★

C'est également du pancréas que Frey et Kraut ont extrait la *callicréine*, substance hypotensive d'un caractère plus général que les précédentes. La callicréine existe en effet, en dehors du pancréas, dans presque tous les organes à des taux plus ou moins importants. Elle est facile à caractériser dans l'urine où Abelous et Bardier l'ont décrite dès 1909 sous le nom d'urohypotensine.

Dans le sang, la callicréine existe sous une forme inactive. Elle est en effet liée sous forme de combinaison instable à une substance inactivatrice spécifique. Sous l'influence de l'acidification du milieu ou d'autres facteurs encore, cette combinaison se désagrège et met en liberté la callicréine active.

Une autre substance de caractère général est celle isolée par Lange et Félix dans divers organes, dans le sang et l'urine, etc. Son individualité est beaucoup moins certaine que celle de la callicréine.

On peut se demander comment on a réussi à différencier un nombre si important de substances qui toutes se caractérisent essentiellement par un effet hypotenseur. Nous n'entrerons pas ici dans des détails techniques; sachons seulement que chaque substance

se distingue par des particularités chimiques (solubilité, résistance à la chaleur, stabilité dans diverses conditions, etc.) et pharmacologiques (modalités de l'action hypotensive, action sur d'autres organes, sur les diverses espèces animales, etc.).

Il n'est néanmoins pas impossible qu'une connaissance plus approfondie de ces substances les permettra de réduire à un petit nombre de corps fondamentaux.

VII

ROLE PHYSIOLOGIQUE

Nous avons développé dans les chapitres précédents les données chimiques et pharmacologiques concernant les principales substances hypotensives dont la présence a pu être décelée dans les tissus et humeurs de l'organisme. Nous allons examiner maintenant quelles sont celles qui semblent exercer une fonction physiologique.

La seule substance pour laquelle une telle fonction est actuellement démontrée d'une façon indubitable est l'acétylcholine. Nous avons vu son rôle dans la transmission neuro-humorale. L'acétylcholine constitue en effet la substance médiatrice entre le nerf et le muscle. Plus récemment, on a montré qu'elle intervient dans la transmission dans les ganglions et sans doute aussi dans les centres encéphaliques. Il reste encore bien des problèmes à résoudre : celui de la source d'acétylcholine dans les tissus, ses rapports avec la transmission physique de l'excitation nerveuse, etc.

Quant à l'histamine, il existe de très fortes présomptions qu'elle joue un rôle physiologique, mais la preuve décisive manque encore. Il est générale-

ment admis que l'histamine intervient, grâce à son pouvoir vasodilatateur dans les régulations circulatoires locales, telles que la vasodilatation qui accompagne la contraction musculaire, celle qui suit l'ischémie passagère, le travail glandulaire, etc. Anrep et Barsoum ont constaté que le sang veineux d'un muscle s'enrichit en histamine au cours du travail prolongé. Ces auteurs ont également observé que le myocarde fournit de l'histamine à chaque contraction. Le travail cardiaque serait une source importante d'histamine, mais celle-ci serait détruite en passant dans le poumon.

On a voulu voir également dans l'histamine une substance médiatrice de l'excitation nerveuse, à la manière de l'acétylcholine. Selon Lewis, dont les idées ont été reprises récemment par Ungar, l'excitation de certains nerfs vasodilatateurs libérerait de l'histamine ou une substance semblable.

Il n'est en effet pas du tout assuré qu'il s'agisse de l'histamine et l'on a émis récemment l'idée qu'il pouvait s'agir de la callicréine. Cette substance a été en effet appelée une hormone circulatoire et Werle pense qu'elle intervient dans les régulations circulatoires locales.

Quant à l'adénosine, nous avons vu que son rôle a été également soulevé. Il en est de même d'autres corps, tels que le lymphogangline, la substance de Lange et Félix, etc.

Tant que la composition chimique de ces substances ne sera pas plus connue, il sera difficile de se faire une opinion sur leur rôle et même sur la réalité de leur existence.

VIII

INTERVENTION DANS LES PROCESSUS PATHOLOGIQUES

La même incertitude que pour l'action physiologique règne quant à l'intervention des diverses substances dans les processus pathologiques. Dans ce domaine, c'est encore l'histamine qui a été l'objet des travaux les plus intéressants.

Dans les phénomènes anaphylactiques, ainsi que nous l'avons déjà dit, le rôle de l'histamine est aujourd'hui parfaitement démontré. Des expériences précises, dues à Dale, ont montré que l'injection déclenchante chez les animaux sensibilisés met en liberté de l'histamine dans certains organes variant avec les espèces animales. L'histamine ainsi libérée est responsable de l'hypotension qui est le phénomène primordial du choc anaphylactique.

Dans les manifestations locales de l'état anaphylactique ou allergique qui sont les plus fréquentes en pathologie humaine, manifestations telles que l'asthme, l'urticaire, etc., le rôle de l'histamine a été invoqué et prouvé.

La banale inflammation est peut-être provoquée en

grande partie par la diffusion de cette substance autour du foyer d'infection. Loos a constaté la présence de grandes quantités d'histamine dans les foyers d'inflammation.

Au cours des inflammations générales, il y a peut-être une production excessive d'histamine soit par voie microbienne, soit par autolyse tissulaire. Cette histamine s'éliminerait en quantités massives lors de la crise salutaire (Loeper). Il n'est pas impossible que les lésions intestinales de la fièvre typhoïde soient dues à l'action d'une substance semblable (Reilly).

Un grand nombre d'auteurs ont pu provoquer des ulcères gastriques expérimentaux par l'injection d'histamine. On a donc émis l'hypothèse que c'est une production locale d'histamine qui est à la base de l'ulcère gastro-duodéal de l'homme (Harde).

En pathologie pulmonaire, un certain nombre de faits semblent également se rattacher à l'histamine. Nous avons déjà parlé de l'asthme. Notons ici que Jacquelin a pu déceler de l'histamine dans les crachats des asthmatiques ainsi que dans leur sang au moment des crises.

D'après Frugoni, la crise d'œdème aigu du poumon se produirait par une libération d'histamine. On sait en effet que l'histamine possède un pouvoir hydropigène très marqué sur les tissus qu'elle traverse. Son action est, en effet, non seulement vasodilatatrice sur les capillaires, mais elle augmente aussi leur perméabilité, ce qui aboutit à la formation d'œdèmes.

Nous avons vu au chapitre précédent que l'ischémie semble pouvoir libérer l'histamine dans un ter-

ritoire dont la circulation a été interrompue. On a ainsi émis l'hypothèse que la formation des infarctus hémorragiques, consécutive aux embolies, est due à de l'histamine. On a étudié l'infarctus pulmonaire, intestinal, cérébral, etc.

S'agit-il dans tous ces processus de l'histamine elle-même ou d'une de ces substances mal définies que nous avons vues précédemment ? On ne peut le dire aujourd'hui.

D'après Szakall, la callicréine pourrait donner lieu à des lésions congestives et œdémateuses des viscères et elle pourrait également déterminer de la fièvre. Ce dernier phénomène ne peut être provoqué par l'histamine. La lymphogangline, ainsi que la substance de Lange et Félix pourraient également être en cause.

Ce qui est certain, c'est que les cellules lésées par les processus les plus variés : infection microbienne, ischémie, traumatisme, brûlures, actions chimiques, anaphylaxie, etc., mettent en liberté une ou plusieurs substances dont la propriété générale est de déterminer une hypotension.

Il n'est pas du tout certain qu'il s'agit toujours de la même substance ni même que ce soit une substance actuellement connue. Nous ne possédons pas aujourd'hui des faits suffisamment démontrés ni suffisamment nombreux pour nous faire une opinion. Il nous semble en particulier que le rôle de l'acétylcholine, ainsi que celui de l'adénosine est encore trop peu étudié.

Au point de vue clinique, la voie est montrée actuel-

lement par Loeper qui s'efforce de doser dans le sang et dans les urines les principes hypotenseurs qui sont accessibles aux méthodes actuelles. Cet auteur a insisté ainsi sur la notion de l'aminémie qui est sans doute destinée à jouer un rôle important.

IX

PRINCIPES DE LEUR UTILISATION THERAPEUTIQUE

Quelques-unes des substances hypotensives extraites des tissus sont aujourd'hui couramment utilisées en thérapeutique. Nous allons examiner si leurs indications et leurs résultats ont une relation quelconque avec le rôle qu'on leur attribue dans la pathogénie des maladies.

Une substance vasodilatatrice peut constituer soit un agent thérapeutique symptomatique soit un médicament agissant en rapport avec son rôle dans l'organisme. Notons dès maintenant que dans la grande majorité des cas, les agents vasodilatateurs tissulaires sont employés à titre symptomatique.

Tel paraît être le cas de l'*acétylcholine* qui est utilisée à cause de son pouvoir vasodilatateur extraordinaire, sans rapport avec son rôle physiologique. Aucun fait, ni même aucune hypothèse ne permettrait aujourd'hui d'envisager une telle utilisation.

Il en est de même de l'*adénosine* (sous forme d'angioxyl) et de la *callicréine*. La première semble être un des meilleurs vasodilatateurs des coronaires et la

seconde donnerait des résultats dans les artérites oblitérantes.

Les deux seuls agents qui sont utilisés selon un principe différent sont la peptone et l'histamine. On sait que les petites doses de peptones constituent, sous forme d'injection intradermique, un agent de désensibilisation. Si l'on admet en effet que certains états allergiques sont dus à l'action de produits de désintégration protéique, il est logique d'effectuer la désensibilisation par la peptone. C'est dans cet esprit que Pasteur Vallery-Radot a préconisé le procédé.

Quant à l'utilisation thérapeutique de l'histamine, elle se base sur un principe semblable. On a pu montrer expérimentalement que l'injection de faibles doses d'histamine entraînait une sorte d'accoutumance passagère. Or, si l'on admet qu'un certain nombre d'états pathologiques sont dus à une mise en liberté d'histamine dans les tissus, il est logique de traiter ces états par les petites doses de cette substance.

Il n'est d'ailleurs pas impossible que des procédés thérapeutiques anciens, tels que la révulsion, les ventouses, etc., ne constituent que de l'histaminothérapie avant la lettre. On sait en effet que de telles excitations cutanées provoquent une libération d'histamine dans la peau et agissent ainsi comme une injection intradermique.

Il semble bien que l'injection d'histidine préconisée dans le traitement des ulcères gastriques n'agisse que par les petites quantités d'histamine que l'histidine contient toujours à titre d'impureté.

Il est possible que l'histamine possède certaines

actions purement symptomatiques, telles que l'effet analgésique. Quel que soit son principe, il s'agit en tout cas d'un agent thérapeutique efficace et dont les indications doivent s'étendre encore dans l'avenir. Il est vraisemblable que d'autres agents hypotensifs tissulaires entreront dans la thérapeutique aussitôt que leur nature exacte et leur rôle seront mieux connus.

CONCLUSIONS

1° Les extraits préparés à partir des humeurs et des tissus les plus divers possèdent des propriétés pharmacologiques dont assurément la plus banale est constituée par leur action hypotensive. Ce fait pose un certain nombre de problèmes dont les plus importants sont les suivants :

- a) Nature chimique des agents hypotenseurs ;
- b) Leur existence réelle dans l'organisme vivant, en dehors de toute manipulation chimique ;
- c) Leur rôle physiologique ;
- d) Leur intervention dans les processus pathologiques ;
- e) Leur utilisation thérapeutique.

2° Parmi les très nombreux agents hypotenseurs extraits des tissus, trois seulement sont connus au point de vue chimique : l'acétylcholine, l'histamine et l'adénosine. La structure chimique des peptones et polypeptides est connue dans ses grandes lignes.

3° On n'est pas du tout certain aujourd'hui que ces agents hypotenseurs ne prennent pas naissance au cours des manipulations chimiques de l'extraction, exception faite peut-être pour l'acétylcholine.

4° C'est également l'acétylcholine qui est la seule dont le rôle physiologique est bien démontré; ce corps constitue l'agent transmetteur des excitations nerveuses dans le parasympathique.

5° Quant à leur intervention dans les processus pathologiques, c'est l'histamine qui paraît être au premier plan par son rôle dans les phénomènes anaphylactiques, dans les divers états de choc, dans les toxoinfections d'origine intestinale, etc.

6° L'emploi thérapeutique des agents hypotenseurs extraits de l'organisme est en général une médication symptomatique. Seule, peut-être, l'histamine est employée à titre de désensibilisant contre l'histamine produite au cours des divers processus morbides.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS et BARDIER. — C. R. Acad. des Sc., 1908, t. 148, p. 1471.
- ALPERN et TZOUAIA. — *Presse Méd.*, 13 nov. 1937.
- ANREP et BARSOUM. — *J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 49 et 1936, t. 86, p. 431.
- BARGER et DALE. — *J. of Physiol.*, 1911, t. 41, p. 499.
- BARSOUM et GADDUM. — *J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 1.
- BENNET et DRURY. — *J. of Physiol.*, 1931, t. 72, p. 288.
- BERTHELOT et BERTRAND. — C. R. Acad. des Sc., 1912, t. 154, p. 1643.
- CERQUA. — *Minerve Med.*, 1936, t. 14, p. 542.
- CLARK. — *J. of Pharmacol.*, 1924, t. 23, p. 45.
- CODE. — *J. of Physiol.*, 1937, t. 89, p. 257.
- DALE. — *Lancet*, 1929, t. 216, p. 1179.
- DALE et LAIDLAW. — *J. of Physiol.*, 1910, t. 41, p. 318 et 1912, t. 43, p. 182.
- DRURY et SZENTGYORGYI. — *J. of Physiol.*, 1929, t. 68, p. 213.
- DUVAL et BINET. — *Presse Méd.*, 14 nov. 1934.
- FELDBERG et GUIMARAIS. — *J. of Physiol.*, 1935, t. 85, p. 15.
- FELDBERG et O'CONNOR. — *J. of Physiol.*, 1937, t. 90, p. 288.
- FIESSINGER et GAJDOS. — Urticaire et histamine. Paris, 1937.
- Soc. Méd. Hôp. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1938, t. 54, p. 500.
- FREUND. — *Arch. f. exp. Pathol.*, 1920, t. 88, p. 39.

- FREY et KRAUT. — *Arch. exper. Pathol.*, 1928, t. 133, p. 1.
FRUGONI. — *Minerve Méd.*, 1930, t. 2, p. 794.
GADDUM. — *Gefässerweittrnde Stoffe der Gewebe*, Leipzig, 1936.
GAUTRELET. — *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1909, p. 227.
GLEY et KISTHINIOS. — *Presse Méd.*, 1929, t. 37, p. 1279.
JACQUELIN. — *Progrès Méd.*, 1937, p. 170.
JOLTRAIN. — *Progrès Méd.*, 1937, p. 176.
HARDE. . . *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 1326.
KROGH. — *Anatomy and physiology of capillaries*. New-Haven, 1929.
LANGE et FÉLIX. — *Münch. Med. Woch.*, 1930, p. 2095.
LEWIS. — *Blood vessels of the human skin and their responses*. Londres, 1927.
LOEPER. — *Presse Méd.*, 13 nov. 1937.
— *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 1938, t. 54, p. 550.
LOEPER, LESURE et THOMAS. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, t. 16, p. 1385.
MAJOR et WEBER. — *J. of Pharmacol.*, 1930, t. 40, p. 247.
MARFORI et DE NITO. — *Biochem. Zeitschrift*, 1934, t. 279, p. 219.
POPIELSKI. — *Pflügers Arch.*, 1909, t. 128, p. 191.
RIGLER. — *Arch. f. exper. Pathol.*, 1932, t. 167, p. 54.
ROUSSY et MOSINGER. — *Presse Méd.*, 1933, t. 41, p. 665.
SANTENOISE. — *C. R. Acad. des Sc.*, 1932, t. 194, p. 572.
SZAKALL. — *Biochem. Zeitschrift*, 1934, t. 269, p. 92.
UNGAR. — *Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx nerveux*. Paris, 1937.
VILLARET et JUSTIN-BESANÇON. — *Les éthers de la choline*. Paris, 1934.
WERLE. — *Körpereigene kreislaufaktive Stoffe in Traité de Biochimie d'Oppenheimer*, Iéna, 1936.
WOLLHEIM. — *Acta Med. Scand.*, 1937, t. 91, p. 1.
ZIPF. — *Arch. exper. Pathol.*, 1930, t. 157, p. 95.

